

D6



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 31/70, 9/20	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 90/08549 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. August 1990 (09.08.90)
---	-----------	---

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE89/00567 (22) Internationales Anmeldedatum: 28. August 1989 (28.08.89) (30) Prioritätsdaten: 302,403 26. Januar 1989 (26.01.89) US (71)(72) Anmelder und Erfinder: SPECK, Ulrich [DE/DE]; Be- nediktinerstraße 50, D-1000 Berlin 28 (DE). (74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D- 1000 Berlin 38 (DE). (81) Bestimmungsstaat: JP.	Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
---	--

(54) Title: **N-ACETYLGLUCOSAMINE PREPARATIONS FOR ORAL ADMINISTRATION**

(54) Bezeichnung: **N-ACETYLGLUCOSAMIN-ZUBEREITUNGEN ZUR BUCCALEN ANWENDUNG**

(57) Abstract

N-acetylglucosamine preparations for oral administration, used to treat degenerative and inflammatory diseases of the articulations and of the connective tissue and stroma, and related diseases.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die buccale Anwendung von N-Acetylglucosamin zur Therapie degenerativer und entzündlicher Erkrankungen der Gelenke und des Binde- und Stützgewebes sowie verwandter Erkrankungen.

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MR	Mauritanien
BB	Barbados	FR	Frankreich	MW	Malawi
BE	Belgien	GA	Gabon	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BJ	Benin	IT	Italien	SD	Sudan
BR	Brasilien	JP	Japan	SE	Schweden
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

1 N-Acetylglucosamin Zubereitungen zur buccalen Anwendung

Die Gelenke des Menschen und der Wirbeltiere sind außer -
ordentlich starken, wechselhaften und z.T. zivilisationsbe-
5 dingt einseitigen Belastungen ausgesetzt. Sehr glatte Ober-
flächen der Knochen an den Gelenkflächen, die hervorragende
Schmierfähigkeit der Synovialflüssigkeit, sowie elastische,
jedoch mechanisch stark belastbare Knorpel und Bänder ge -
währleisten vor allem in der Jugend eine einwandfreie Funktion
10 der Gelenke. Bereits im mittleren Lebensalter sind degenerative
Prozesse an den am meisten belasteten Gelenken, den Knien
und Hüften und der Wirbelsäule zu beobachten, die in vielen
Fällen auch zu klinisch relevanten Beschwerden führen. Solche
Veränderungen betreffen zunächst vor allem die Qualität der
15 Synovialflüssigkeit und der Knorpel, in späteren Stadien
sind Aufrauungen und Erosionen an den Knochen selbst zu be-
obachten. Schmerzen und Einschränkungen der Bewegungsfähig-
keit bis hin zur vollständigen Versteifung der Gelenke können
die Folge sein.

20 Der Prozeß der Gelenkschädigung kann durch viele äußere Ein-
flüsse verstärkt werden : Tragen schwerer Lasten, ungünstige
Körperhaltung, völliger Mangel an Bewegung, exzessiver Sport
etc.. Weiterhin können falsche Ernährung, Stoffwechselkrank-
25 heiten, Infektionen, rheumatische Erkrankungen etc. zu einem
raschen Fortschreiten degenerativer Gelenkerkrankungen bei-
tragen oder diese in Gang bringen.

In höherem Lebensalter bleibt kaum jemand von entsprechenden
Beschwerden verschont.

30 Die Probleme bei der Behandlung degenerativer Gelenkver-
änderungen sind vielfältig: Der Beginn der Krankheit wird
nicht erkannt. Beim Auftreten erster Beschwerden liegen oft
schon kaum noch reversible Veränderungen vor. Die Ursachen
35

- 1 variieren, der Mechanismus der Knorpeldegeneration und anderer pathologischer Prozesse sind meist nicht bekannt. Eine kausale Therapie ist selten möglich oder setzt zu spät ein.
- 5 Die Therapie der schmerzhaften, teils auch entzündlichen Zustände erfolgt häufig nur symptomatisch mit Hilfe von nicht-steroidalen Entzündungshemmern, wie beispielsweise Indomethacin oder sogar durch Einsatz von Kortikoiden. Beide Gruppen von Therapeutika verursachen gravierende Nebenwirkungen und sollten
- 10 daher so wenig wie möglich eingesetzt werden. Darüber hinaus besteht bei der Anwendung der nichtsteroidalen Entzündungshemmer und bei den Kortikoiden die Gefahr einer weiteren Verschiebung des Stoffwechsels der Glycosaminoglycane (GAGs) in Richtung auf einen beschleunigten Abbau. Dem Vorteil der
- 15 momentanen Linderung der Symptome der Erkrankung, wie Schmerz und Unbeweglichkeit der Gelenke, steht daher neben anderen Risiken die Gefahr einer Beschleunigung der degenerativen Prozesse, welche die Krankheit verursachen, gegenüber.
- 20 Seit langem ist bekannt, daß demgegenüber Glycosaminoglycane oder auch die Vorstufe eines Bausteins der GAGs, das Glucosamin, eine ursächlich therapeutische Wirkung ausüben. Die Wirkung beruht einerseits auf einem Einbau der betreffenden Bausteine in die GAGs, andererseits in einer Stimulierung der Neusynthese
- 25 von GAGs durch eine Erhöhung der Konzentration von Vorstufen ihrer Synthese. Damit besteht die Möglichkeit, die für die Erkrankung ursächlichen Stoffwechselprozesse günstig zu beeinflussen und damit zu einer Heilung oder zumindestens Verlangsamung der degenerativen Vorgänge, welche der Erkrankung zugrunde liegen, beizutragen.
- 30

Nun sind allerdings die für die zuletzt erwähnte ursächliche Therapie zur Verfügung stehenden Arzneistoffe ebenfalls noch nicht ideal.

1 Aus biologischem Material isolierte GAGs weisen den Nachteil
komplexer Naturprodukte auf: sie sind nur schwer oder kaum ein-
deutig zu definieren; ihre parenterale Anwendung ist notwendig,
um eine ausreichende Bioverfügbarkeit zu gewährleisten, anderer-
5 seits aber bei der Langzeittherapie doch unerwünscht. Daneben
besteht immer die Gefahr anaphylaktischer Reaktionen. Die be-
grenzte Löslichkeit und die hohe Viskosität konzentrierter
Lösungen erschweren die Verabreichung in der wünschenswert
hohen Dosierung.

10 Anstelle der natürlichen GAGs wurde mit gutem therapeutischen
Erfolg auch Glucosaminsulfat oral, intramuskulär und intra-
artikulär verabreicht. Glucosaminsulfat hat den großen Vor-
teil, eine im Hinblick auf Identität, Reinheit und Stabilität
eindeutig definierbare Verbindung zu sein. Glucosaminsulfat
15 verursacht als niedermolekulare, natürliche Substanz keine
Allergien und läßt in der notwendigen Dosierung kaum toxische
Wirkungen erwarten. Andererseits weist auch Glucosaminsulfat
wesentliche Nachteile auf, wie sie sich beispielsweise aus
der Basisinformation Dona [®] 200-S der Firma Opfermann-Arznei-
20 mittel, 5060 Bergisch Gladbach 2, ablesen lassen :

Die orale Applikationsform ist offenbar sehr viel weniger wirk-
sam als die intravenöse oder intramuskuläre Injektion. Es wird
25 eine orale Wochendosis von 5250 mg empfohlen, wogegen parenteral
nur 1200 mg notwendig sind. Das wirksamere Injektionspräparat
ist in Lösung bei physiologischem pH-Wert nicht ausreichend
stabil; es wird daher bei saurem pH-Wert zubereitet, gelagert
und geliefert, und muß vor Gebrauch vom Arzt neutralisiert
werden. Zu diesem Zweck wird der Glucosaminsulfatlösung eine
30 Pufferlösung zugesetzt. Glucosaminsulfatlösung und Puffer haben
insgesamt bei der notwendigen hohen Dosierung und Konzentration
einen gegenüber dem Blut so hohen osmotischen Druck, daß zu-
sätzlich Lidocain als Lokalanästhetikum zugesetzt werden
muß. Erst durch diesen Zusatz wird die Injektion in die Ge-
35 lenke ausreichend schmerzarm.

1 Dem Nachteil der zu geringen Wirksamkeit oral verabreichter
Glucosamins und der geringen chemischen Stabilität wurde ver-
sucht durch die Verwendung spezifischer Salze und Salzgemische
5 entgegenzuwirken. So konnte die Wirksamkeit von Glucosamin
durch den Einsatz von Gemischen des Sulfates und Hydrojodids
etwas verbessert werden (Rovaki, 1968, US Patent 36 83 076).
Senin et al., 1981 erzeugten spezielle Mischkristalle aus
NaCl und Glucosaminsulfat, die besonders wenig hygroskopisch
und ausreichend stabil sein sollen (DOS 32 15 844 A 1). Der
10 Geschmack wird allerdings als sehr bitter angegeben.

Zur Überwindung der Stabilitätsprobleme mit den Glucosamin-
salzen schlugen Rovaki et al. 1968 vor, beispielsweise
N-Acetylglucosamin zu verwenden (US Patent 36 97 652,
15 DE 17 92 346 C 3). Um die Wirksamkeit zu steigern, wurden

- a) wässrige Lösungen zur Injektion bevorzugt und / oder
- 20 b) dem N-Acetylglucosamin die Salze Na_2SO_4 und NaJ zugesetzt.

Meisner, 1985, empfahl sogar den Zusatz von 3 unterschied-
lichen Stoffklassen, um eine ausreichende Wirkung von oral
verabreichten Aminosukern einschließlich N-Acetylglucosamin
zur Vorbeugung oder Behandlung degenerativ-entzündlicher
25 Erkrankungen zu erzielen (US - Patent 46 47 453).

Es ist deutlich erkenntlich, daß trotz sehr hohen Bedarfes
bisher keine optimalen Arzneimittel zur Behandlung degenerativer
und / oder entzündlicher Gelenkerkrankungen bzw. der Er -
30 krankungen anderer Binde- und Stützgewebe verfügbar sind.

Die Verwendung von Aminosukern zur Behandlung derartiger Er-
krankungen bietet große Vorteile, weil sie im Gegensatz zu
den Korticoiden und gebräuchlichen nichtsteroidalen Entzündungs-
35 hemmern ausschließlich aufbauende, die Synthese der Glycosamino-

- 1 glycane fördernde Wirkungen entfalten. Es handelt sich um ein-
deutig definierte, nicht antigen wirksame, ausgezeichnet ver-
träglich Substanzen. Bei Einsatz des N-Acetylglucosamins an-
stelle des Glucosamins gibt es kaum Stabilitätsprobleme bei
5 der Langzeitlagerung.

Bisher liegt aber keiner der Amino Zucker in einer ausreichend
wirksamen Form vor, um als alleiniger Wirkstoff eines vom
Patienten leicht selbst anzuwendenden Präparates eingesetzt
10 zu werden.

Injektionsformen sind für die Dauertherapie unerwünscht, weil
sie häufige und damit sehr teure Besuche beim Arzt notwendig
machen. Darüber hinaus sind Injektionspräparate per se teuer
15 und für den Patienten unangenehm.

Kombinationen mehrerer Wirkstoffe miteinander sind ebenfalls
unerwünscht :

- 20 a) Die Stabilität jeder Einzelkomponente unter den Bedingungen
der Langzeitlagerung ist schwierig zu gewährleisten.
- b) Aus gutem Grund verhalten sich die Gesundheitsbehörden
vieler Länder bei der Zulassung von Kombinationspräparaten
sehr restriktiv. So wird der Nachweis verlangt, daß jeder
25 einzelne Inhaltsstoff des Kombinationspräparates wirksam
ist und häufig zusätzlich, daß die feste Kombination
eines bestimmten Mengenverhältnisses der Einzelkomponenten
spezifische Vorteile hat. Diese Belege sind für Kombina-
tionen aus mehr als 2 Wirkstoffen kaum zu erbringen.
30

Von den Amino Zuckern hat N-Acetylglucosamin den Vorteil, stabil
und zumindest nach parenteraler Gabe zweifelsfrei gegen
degenerative Gelenkerkrankungen wirksam zu sein.

35 Es wurde nun gefunden, daß sich die Wirksamkeit von N-Acetyl-
glucosamin auch nach oraler Gabe durch einen spezifischen

1 Einnahmemodus steigern läßt: Im Gegensatz zu Glucosamin hat
N-Acetylglucosamin einen überraschend guten, nicht zu starken
rein süßen Geschmack. Trotz des relativ hohen Molekularge-
wichtes und des sehr hydrophilen Charakters des Moleküls
5 kommt es bereits in der Mundhöhle zur Resorption eines Teils
des Wirkstoffes. Dadurch wird der Abbau in der Darmmucosa und
der Leber vor Erreichen des allgemeinen Kreislaufes vermieden.
Im Ergebnis ist N-Acetylglucosamin bei oraler Einnahme besser
bioverfügbar und wirksam, wenn es möglichst lange Zeit im Mund
10 behalten wird und mit den Schleimhäuten in Kontakt bleibt. Dies
kann auf sehr einfache Weise erreicht werden: Bereits bei
Einnahme des N-Acetylglucosamins in Form von Pulver oder
Granulat kann ein Teil in der Mundhöhle resorbiert werden,
wenn nicht sofort mit Flüssigkeit nachgespült wird.

15 Sehr bequem ist die Einnahme als Lutschtablette mit fester
Dosierung oder als Zusatz zu Materialien zum Kauen. Gute Wirk-
samkeit, angenehmer Geschmack, die Vermeidung aufwendiger und
invasiver Injektionsformen und selbst des Schluckens großer
Tabletten machen die neue Applikationsform zum idealen Mittel
20 für die notwendige Langzeittherapie degenerativer Gelenker-
krankungen. Weitere Vorteile sind darin zu sehen, daß N-Acetyl-
glucosamin sehr gut verträglich ist und der Abbau dieses
Naturstoffes im Stoffwechsel auch unter ungünstigen Voraus-
setzungen bei alten Patienten keine Probleme bereitet.
25

N-Acetylglucosamin zur buccalen Verabreichung kann in einer
Tagesdosis von 50 mg bis 1000 mg eingesetzt werden. Höhere
Dosierungen sind wegen der sehr guten Verträglichkeit möglich,
bevorzugt sind 200 mg - 600mg / Tag.
30

Die Einzeldosis kann bei mehrfacher Einnahme pro Tag 10 mg
bis 500 mg N-Acetylglucosamin enthalten, bevorzugt sind
50 mg bis 250 mg.

35 Geeignet sind alle Zubereitungsformen, die den Wirkstoff

1 bereits im Mund freisetzen, den angenehmen Geschmack des
N-Acetylglucosamins nicht verschlechtern, und keine Zusatz-
stoffe enthalten, die entweder physiologisch unverträglich
5 oder in der Konsistenz unangenehm sind. Bevorzugt sind Zube-
reitungen, die den Wirkstoff beim Lutschen oder Kauen langsam
freisetzen und sich selbst gleichzeitig auflösen.

Dieses Ziel kann entweder durch geeignete Zubereitung des
N-Acetylglucosamin selbst oder durch Zusatz üblicher pharma-
10 zeutischer Hilfsstoffe erreicht werden. Geeignete Hilfsstoffe
sind z. B. Zucker und verwandte Stoffe (Saccharose, Lactose,
Glucose, Mannit, Sorbit, Fruktose etc.), Quellstoffe (Agar,
Gummiarabicum, Guar, Gelatine etc.), Stärke, Dextrane, Dextrine,
15 Geschmacks- und Aromastoffe (Zitronensäure, Weinsäure, Ascorbin-
säure, Pfefferminzöl etc.), Puffer-Salze, Lösungsvermittler.

Als Formen eignen sich Pulver, Granulate und bevorzugt
Tabletten oder alle Formen zum Lutschen und Kauen.

20 B e i s p i e l e :

1. Lutschtabletten

25 2500 g N-Acetylglucosamin werden mit 1000 g Lactose und
15 g Magnesiumstearat homogen vermischt, granuliert
und unter hohem Druck zu Tabletten verpreßt.
Einzelgewicht einer Tablette 351,5 mg
Gehalt an N-Acetylglucosmin je Tablette : 250 mg
Einnahme vor den Mahlzeiten eine Tablette langsam im
30 Munde zergehen lassen.

2. Lutschtabletten

35 2500 g N-Acetylglucosamin werden mit 250 g Zitronensäure
und 100 g Polyvinylpyrrolidon homogen vermischt, mit
80%igem Aethanol wenig angefeuchtet, zu Tabletten ver-

- 1 preßt und bei ca. 40°C im Luftstrom getrocknet.
Einzelgewicht je Tablette ca. 117,5 mg
Gehalt an N-Acetylglucosamin je Tablette: 100 mg
Einnahme von 1-3 Tabletten morgens und abends, Tabletten
5 nacheinander einnehmen, langsam im Munde zergehen lassen.

3. Granulat

- 2500 g N-Acetylglucosamin werden mit 100 g Ascorbinsäure
zur Geschmacksverbesserung, 100 g Polyvinylpyrrolidon und
10 1000 g Maisstärke homogen vermischt, mit 80%igem Aethanol
zu einem Brei verrührt granuliert und durch ein Sieb
mit 0,5 - 1 mm Maschenweite gesiebt.
Ca. 150 mg des Granulates enthaltend ca. 100 mg N-Acetyl-
glucosamin werden mit einem Meßbecher auf einen Löffel
15 gegeben und jeweils einige Zeit vor den Mahlzeiten lang-
sam im Mund aufgelöst. Es wird nicht mit Flüssigkeit
nachgespült.

20 Figurenbeschreibung:

- Fig. 1 vergleicht graphisch die Plasmaspiegel bei Hamstern
im Anschluß an intragastrale (perorale) und buccale Verab-
25 folgung von 2 ml einer wässrigen Lösung von 20 mg N-Ace-
tylglucosamin.

- Fig. 2 vergleicht graphisch die Plasmaspiegel bei Hamstern
im Anschluß an intragastrale (perorale) und buccale Ver-
abfolgung von 2 ml einer wässrigen Lösung von 200 mg N-Ace-
30 tylglucosamin.

1

P a t e n t a n s p r ü c h e

5

1. Buccale Anwendung von N-Acetylglucosamin zur Therapie degenerativer und entzündlicher Erkrankungen der Gelenke und des Binde- und Stützgewebes sowie verwandter Erkrankungen.

10

2. Verwendung von N-Acetylglucosamin nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß N-Acetylglucosamin in fester Form als Pulver, Granulat, Tabletten, elastische oder plastische Kaumaterialien eingesetzt wird, die längere Zeit in der Mundhöhle verbleiben.

15

3. Verwendung von N-Acetylglucosamin nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß N-Acetylglucosamin unter Zusatz unbedenklicher und üblicher Geschmacksstoffe, Aromastoffe, pharmazeutischer Träger- und Hilfsstoffe zur Stabilisierung, Formgebung und Steuerung der Freigabe eingesetzt wird.

20

4. Verwendung von N-Acetylglucosamin zur Herstellung eines buccal anzuwendenden Arzneimittels für die Therapie degenerativer Erkrankungen der Gelenke und des Binde- und Stützgewebes sowie verwandter Erkrankungen.

25

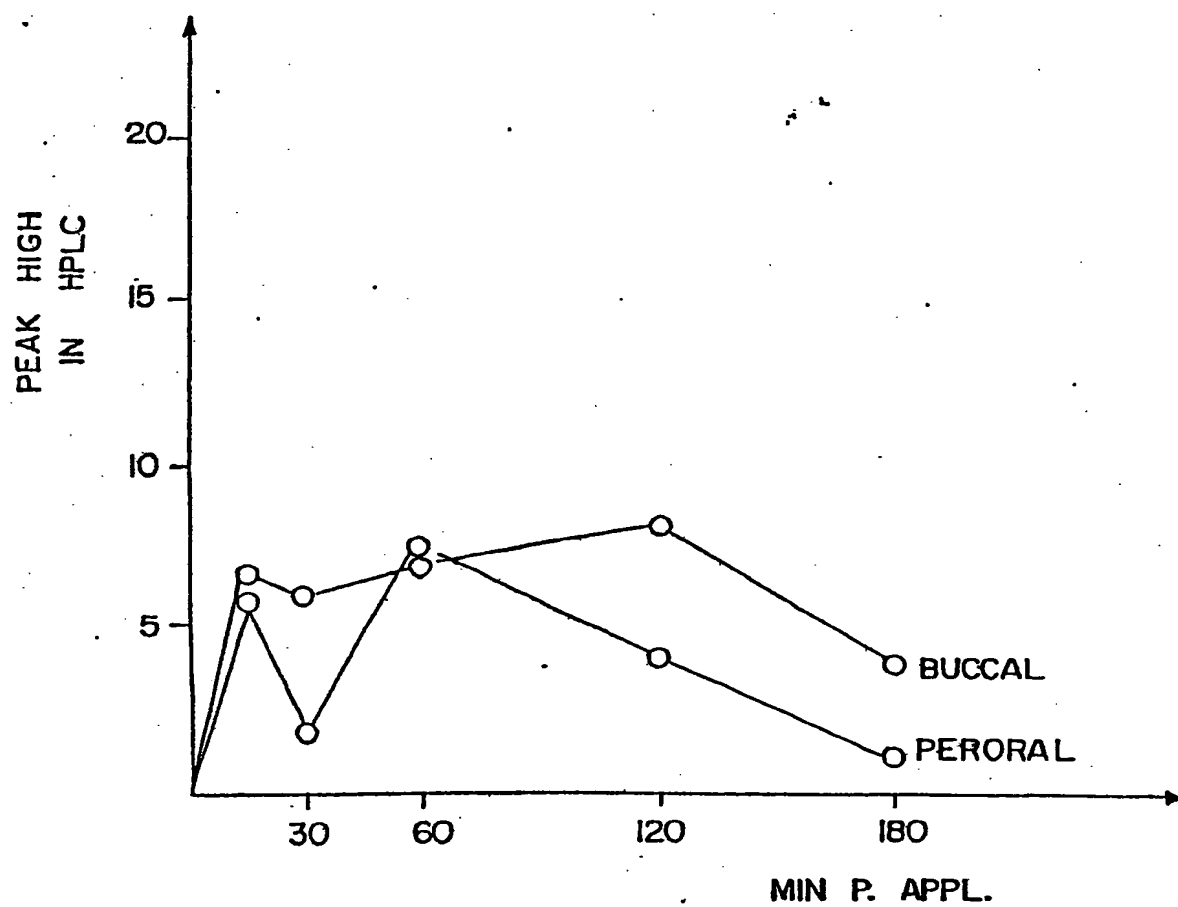
5. Verwendung von N-Acetylglucosamin zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 4, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß N-Acetylglucosamin in fester, halbfester oder flüssiger Form zusammen mit pharmazeutisch unbedenklichen Lösungs-, Träger- und / oder Hilfsstoffen eingesetzt wird.

30

35

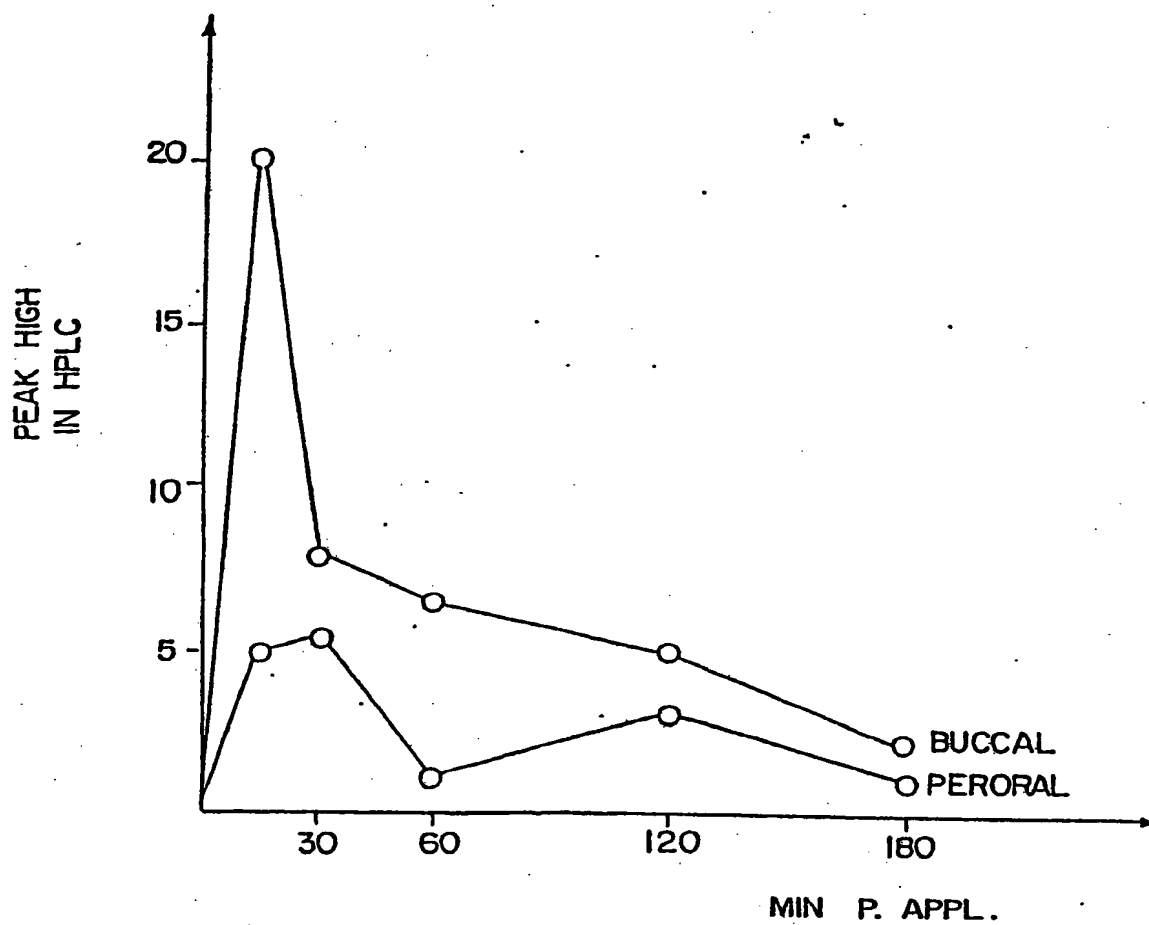
1 / 2

FIG. 1



2 / 2

FIG. 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 89/00567

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ⁵ : A 61 K 31/70, A 61 K 9/20														
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int.Cl. ⁵</td> <td style="padding: 5px;">A 61 K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl. ⁵	A 61 K								
Classification System	Classification Symbols													
Int.Cl. ⁵	A 61 K													
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category ⁹</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 15%; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">DE, A, 3602670 (U. SPECK) 30 July 1987, see claims; page 3, lines 30-35</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-5</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 2016182 (ROTTA) 8 May 1970, see claims 1-4; page 4, example 3; page 6, examples 7,8 (cited in the application)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-5</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">EP, A, 0178602 (PERTAIN) 23 April 1986 see claim 1; page 10, lines 25-30 (cited in the application)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-5</td> </tr> </table>			Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	A	DE, A, 3602670 (U. SPECK) 30 July 1987, see claims; page 3, lines 30-35	1-5	A	FR, A, 2016182 (ROTTA) 8 May 1970, see claims 1-4; page 4, example 3; page 6, examples 7,8 (cited in the application)	1-5	A	EP, A, 0178602 (PERTAIN) 23 April 1986 see claim 1; page 10, lines 25-30 (cited in the application)	1-5
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³												
A	DE, A, 3602670 (U. SPECK) 30 July 1987, see claims; page 3, lines 30-35	1-5												
A	FR, A, 2016182 (ROTTA) 8 May 1970, see claims 1-4; page 4, example 3; page 6, examples 7,8 (cited in the application)	1-5												
A	EP, A, 0178602 (PERTAIN) 23 April 1986 see claim 1; page 10, lines 25-30 (cited in the application)	1-5												
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ * Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"G" document member of the same patent family</p> </div> </div>														
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search 27 October 1989 (27.10.89) </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report 20 November 1989 (20.11.89) </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> International Searching Authority European Patent Office </td> <td style="padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search 27 October 1989 (27.10.89)	Date of Mailing of this International Search Report 20 November 1989 (20.11.89)	International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer								
Date of the Actual Completion of the International Search 27 October 1989 (27.10.89)	Date of Mailing of this International Search Report 20 November 1989 (20.11.89)													
International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer													

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

DE 8900567

SA 30715

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 15/11/89. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A- 3602670	30-07-87	EP-A- 0234207	02-09-87
		JP-A- 62185017	13-08-87
FR-A- 2016182	08-05-70	DE-A,B,C 1792346	11-11-71
		US-A- 3697652	10-10-72
EP-A- 0178602	23-04-86	US-A- 4590067	20-05-86
		US-A- 4647453	03-03-87
		AU-B- 573160	26-05-88
		AU-A- 4870285	24-04-86
		CA-A- 1261263	26-09-89
		JP-A- 61097221	15-05-86
		US-A- 4772591	20-09-88

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen **PCT/DE 89/00567**

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Cl. 5: A 61 K 31/70, A 61 K 9/20														
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE <div style="text-align: right; font-size: small;">Recherchierter Mindestprüfstoff⁷</div> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 20%; border: none;">Klassifikationssystem</td> <td style="border: none;">Klassifikationssymbole</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Int. Cl. 5:</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">A 61 K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; font-size: x-small; margin-top: 5px;">Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸</div>			Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	Int. Cl. 5:	A 61 K								
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole													
Int. Cl. 5:	A 61 K													
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 5%; font-size: x-small;">Art*</th> <th style="width: 75%; font-size: x-small;">Kennzeichnung der Veröffentlichung¹¹, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile¹²</th> <th style="width: 20%; font-size: x-small;">Betr. Anspruch Nr. ¹³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>DE, A, 3602670 (U. SPECK) 30. Juli 1987, siehe Ansprüche; Seite 3, Zeilen 30-35 --</td> <td style="text-align: center;">1-5</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>FR, A, 2016182 (ROTTA) 8. Mai 1970, siehe Ansprüche 1-4; Seite 4, Beispiel 3; Seite 6, Beispiele 7, 8 (In der Anmeldung erwähnt) --</td> <td style="text-align: center;">1-5</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>EP, A, 0178602 (PERITAIN) 23. April 1986, siehe Anspruch 1; Seite 10, Zeilen 25-30 (In der Anmeldung erwähnt) -----</td> <td style="text-align: center;">1-5</td> </tr> </tbody> </table>			Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³	A	DE, A, 3602670 (U. SPECK) 30. Juli 1987, siehe Ansprüche; Seite 3, Zeilen 30-35 --	1-5	A	FR, A, 2016182 (ROTTA) 8. Mai 1970, siehe Ansprüche 1-4; Seite 4, Beispiel 3; Seite 6, Beispiele 7, 8 (In der Anmeldung erwähnt) --	1-5	A	EP, A, 0178602 (PERITAIN) 23. April 1986, siehe Anspruch 1; Seite 10, Zeilen 25-30 (In der Anmeldung erwähnt) -----	1-5
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³												
A	DE, A, 3602670 (U. SPECK) 30. Juli 1987, siehe Ansprüche; Seite 3, Zeilen 30-35 --	1-5												
A	FR, A, 2016182 (ROTTA) 8. Mai 1970, siehe Ansprüche 1-4; Seite 4, Beispiel 3; Seite 6, Beispiele 7, 8 (In der Anmeldung erwähnt) --	1-5												
A	EP, A, 0178602 (PERITAIN) 23. April 1986, siehe Anspruch 1; Seite 10, Zeilen 25-30 (In der Anmeldung erwähnt) -----	1-5												
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>														
IV. BESCHEINIGUNG <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 27. Oktober 1989 </td> <td style="width: 50%; border: none;"> Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center; font-size: large; font-weight: bold;">20 NOV. 1989</div> </td> </tr> <tr> <td style="border: none;"> Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Europäisches Patentamt</div> </td> <td style="border: none;"> Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: right; font-size: large; font-weight: bold;">T.K. WILLIS</div> </td> </tr> </table>			Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 27. Oktober 1989	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center; font-size: large; font-weight: bold;">20 NOV. 1989</div>	Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Europäisches Patentamt</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: right; font-size: large; font-weight: bold;">T.K. WILLIS</div>								
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 27. Oktober 1989	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center; font-size: large; font-weight: bold;">20 NOV. 1989</div>													
Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Europäisches Patentamt</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: right; font-size: large; font-weight: bold;">T.K. WILLIS</div>													

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 8900567
SA 30715

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 15/11/89
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A- 3602670	30-07-87	EP-A- 0234207 JP-A- 62185017	02-09-87 13-08-87
FR-A- 2016182	08-05-70	DE-A,B,C 1792346 US-A- 3697652	11-11-71 10-10-72
EP-A- 0178602	23-04-86	US-A- 4590067 US-A- 4647453 AU-B- 573160 AU-A- 4870285 CA-A- 1261263 JP-A- 61097221 US-A- 4772591	20-05-86 03-03-87 26-05-88 24-04-86 26-09-89 15-05-86 20-09-88

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.